Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Pisa
diretto dal Prof. ANTONIO CESARIS-DEMEL

Influenza del trattamento con catrame sull' innesto neoplastico eterogeneo

Dott. MARIO CILOTTI
aiuto

Estratto dagli *Atti della Società Toscana di Scienze Naturali*
residente in Pisa — MEMORIE. Vol. XLII

PISA
Stab. V. Lischi e Figli
1932 - X

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Pisa
diretto dal Prof. ANTONIO CESARIS-DEMEL

Influenza del trattamento con catrame sull' innesto neoplastico eterogeneo

Dott. MARIO CILOTTI
aiuto

Estratto dagli *Atti della Società Toscana di Scienze Naturali* residente in Pisa — MEMORIE. Vol. XLII

PISA
Stab. V. Lischi e Figli
1932 - X

Dott. **MARIO CILOTTI**

Influenza del trattamento con catrame sull'innesto neoplastico eterogeneo

RIASSUNTO. — Usando come materiale da trapianto un sarcoma magnifusocellulare del ratto albino (sarcoma Galliera) e come ospite il topo bianco l'A. ha studiato quale influenza sugli innesti poteva esercitare il trattamento preventivo con catrame.

Malgrado tale trattamento sia stato continuato per 76-125-161 giorni egli non ha potuto osservare alcuna diversità di comportamento fra animali controlli e animali catramati nei riguardi dell'innesto neoplastico eterogeneo, che è costantemente andato incontro al riassorbimento.

Le ricerche condotte per dimostrare la possibilità di trapiantare un tumore in animali di specie diversa ebbero un tempo principalmente l'obbiettivo di mettere in evidenza per questa via la eventuale natura parassitaria o infettiva delle neoplasie.

Col progredire dell'oncologia sperimentale è andata mano a mano e sempre più perdendo valore tale teoria mentre d'altra parte sono emersi una quantità di elementi che hanno dimostrato come sullo sviluppo dei tumori e sull'innesto neoplastico in animali della stessa specie esercitino notevole influenza condizioni sperimentali le più disparate, alcune favorendolo, altre ostacolandolo.

Talchè oggi la ricerca è volta piuttosto allo studio di quei molteplici fattori ad azione generale che alterando o comunque modificando il metabolismo e il biochimismo organico sono capaci di portare ad una disposizione oncogena.

Una volta acquisito che per vie diverse era possibile ottenere con maggiore frequenza lo sviluppo di tumori spontanei, ed una maggior percentuale ed un più rapido accrescimento del tumore trapiantato in animali della stessa specie, si è cercato di utilizzare queste condizioni con l'intendimento di vedere se e fino a qual punto esse potevano influire sull'innesto eterologo. Le ricerche in questo campo sono numerosissime ma, per non andare oltre quello che è lo scopo della presente nota, mi limiterò a riferire, e brevemente, solo le più importanti.

Shirai comunicò per il primo di aver ottenuto l'attecchimento di sarcoma del ratto nel cervello di topo e di piccione e i suoi resultati furono controllati da Yamasaki. Murphj controllò le ricerche di Shirai confermandole ed emettendo l'ipotesi che l'attecchimento fosse dovuto al fatto che la reazione linfocitaria, che si istituisce intorno al materiale innestato, è nel cervello mancante o scarsissima al contrario di quello che si verifica negli innesti sottocutanei. Harde ha esperimentato su ratti di razza recettiva e non recettiva al sarcoma e dall'insieme dei resultati è portato alla conclusione che il tessuto cerebrale è altrettanto resistente all'innesto come gli altri tessuti.

Gheorghiu, Claude Albert e Miwa hanno pure studiato l'importanza che ha la sede (cervello) sull'attecchimento di tumore eterogeneo ma le loro conclusioni infirmano quelle positive di Shirai e Murphj : essi ritengono infatti che non di attecchimento si deve parlare sibbene di un fenomeno di sopravvivenza, di un fatto di conservazione del tessuto innestato che non va più in là di qualche settimana al massimo.

Murphj sempre considerando la reazione linfocitaria come la causa principale della necrosi del tessuto neoplastico innestato pensò di irradiare preventivamente l'ospite allo scopo di ledere più o meno gravemente il tessuto linfoide ed ottenne in questo modo una sopravvivenza dell'innesto maggiore che in animali controllo.

Brüda ha trattato estesamente la questione dell'innesto neoplastico eterologo mettendo in opera artifizi diversi: smilzamento, blocco del S. R. E., irradiazione dell'ospite, ed usando come materiale sarcoma e adenocarcinoma del topo e come animali i ratti; in tutte queste condizioni sperimentali egli avrebbe avuti resultati positivi nell'80-90 % degli animali.

Dall'insieme delle sue ricerche egli è portato a ritenere che il sistema R. E. svolga un'azione inibitrice sullo sviluppo neoplastico, azione che sarebbe eccitata da sostanze che si originerebbero nella milza; asportata questa o leso il sistema R. E. (blocco, irradiazione) tale influenza antineoplastica non potrebbe più esplicarsi e verrebbe reso possibile così anche il trapianto eterologo. Ma è opportuno notare che Scaffidi, precedentemente a Brüda, innestò in ratti smilzati l'adenocarcinoma del topo senza poter mettere in evidenza per questa via una maggiore recettività del ratto.

Roskin in 9 topi su 20 innestati con sarcoma del pollo dopo che in essi aveva eseguito il blocco del S. R. E. ottenne dei piccoli tumori che però erano rapidamente riassorbiti: e Tinozzi non vide, con la

stessa tecnica, modificarsi la refrattarietà di ratti e topi all' innesto con materiale tumorale umano.

PESCATORI del tutto di recente, gravemente compromettendo con artifici non ancora resi noti il S. R. E. (cui egli crede devoluta la funzione del mantenimento dell' equilibrio jonico ambiente le cui perturbazioni avrebbero come conseguenza l' istituirsi di uno stato generale precanceroso) ha iniettato nella mammella di cavie filtrato di autolisato di cancro mammario umano ottenendo lo sviluppo di una voluminosa massa costituita da connettivo di reazione e da elementi gigantocellulari a carattere di sincizio epiteliale che l' A. considera se non neoplastici certamente atipici.

WORONOFF e ALEXANDRESCU hanno eseguiti 194 innesti di cancro umano su 72 scimmie: in un solo scimpanzè prepubere, trattato con iniezioni di estratto di embrione di cavia, l' innesto di cancro mammario ha attecchito e sopravvive dopo oltre sei mesi continuando la sua evoluzione con tendenza ad estendersi.

Recentemente il DE GAETANI ha ripreso in studio ampiamente la questione dell' innesto neoplastico eterogeneo ricercando l' influenza che su di esso esercitano la sede (cervello), lo smilzamento, il blocco del S. R. E., l' irradiazione, l' iniezione di poltiglia di testicolo, abbinando anche trattamenti diversi (innesto intracerebrale e smilzamento, smilzamento e testicolo).

Operando su ratti con adenocarcinoma del topo ha osservato che il materiale cade in necrosi rapida e viene rapidamente riassorbito nei ratti sottoposti ad irradiazioni, al blocco del sistema R. E. o se iniettato nel cervello; una maggior sopravvivenza (8-14 giorni) si verifica per gli innesti sottocutanei o intracerebrali in animali smilzati e raggiunge il massimo (3 settimane) se allo smilzamento si abbina il trattamento con testicolo: il resultato finale è però sempre il riassorbimento della massa tumorale.

Da questa breve rassegna bibliografica emerge dunque che i resultati ottenuti fino ad oggi sono discordanti e contraddittori e che se qualche cosa si è ottenuto è stata tutt' al più una maggior sopravvivenza del tumore innestato in animali che erano stati preparati con artifici ad azione generale capaci di apportare profonde modificazioni nel loro intimo equilibrio organico ma non tali da annullare del tutto la profonda diversità biochimica che si oppone all' innesto eterologo.

Fra le sostanze alle quali si riconosce azione oncogena quella che dà resultati costanti, indiscutibili e che più è stata oggetto di studi,

quella che in altri termini rappresenta il più squisito fattore eziologico dei tumori sperimentali è il catrame.

Per quanto ben lontani dal conoscere intimamente col quale meccanismo patogenetico esso induca la neoproduzione maligna tuttavia oggi si ritiene, senza disconoscere per questo l'importanza dello stimolo cronico locale, che esso modifichi soprattutto lo stato generale sì da determinare una vera disposizione oncogena (Polettini).

Tali vedute trovano la loro base su larghe esperienze che tutte hanno condotto alla stessa conclusione.

Maisin e Masse hanno osservato che la comparsa di tumori nella zona pennellata è più rapida se alle pennellature si fa precedere l'iniezione sottocutanea o intraperitoneale di qualche goccia di catrame.

Giuffrida e Truffi hanno ottenuto lo sviluppo di tumori da catrame nella zona pennellata (sacro) più precocemente in quelli animali che precedentemente avevano subito un trattamento con catrame in punti diversi (nuca).

Polettini catramando topi sempre in una ben delimitata zona della cute è riuscito a provocare in un'altra zona cutanea, distante dalla prima, la comparsa di cancri mediante ripetute scottature fatte con aghi roventi: trattamento questo delle ustioni ripetute che non provoca mai neoformazione alcuna nei topi controllo non catramati.

Fischer-Wasels e Bungeler con pennellature cutanee fatte in punti diversi e continuate per molto tempo e mediante successive cauterizzazioni eseguite in zone mai catramate hanno assistito allo sviluppo di tumori sulle cicatrici da ustioni nel 56,25 % degli animali sopravvissuti un anno al trattamento con catrame.

E Kreyberg con ricerche simili ha confermato i fatti stabiliti da Polettini e Fischer-Wasels mentre le ricerche apparentemente negative di Giuffrida e Bang non hanno retto alle critiche di Polettini: il quale ultimo ha ripetuto successivamente e con diverse modificazioni le sue prime esperienze pervenendo ad una loro nuova conferma.

Del resto l'azione generale del catrame come determinante di uno stato di predisposizione al cancro emerge anche da osservazioni di altro genere.

Infatti da molti si è constatato come in animali catramati facilmente si osservi l'insorgenza di tumori non solo in regioni cutanee che non erano state direttamente sottoposte al trattamento (Lipschütz, Maisin, Parodi, Teutschländer ecc.) ma anche in organi interni: nello stomaco dei ratti e di topi (Puhr, Buschke e Langer, Bonne ecc.), nel

mediastino del topo bianco (Koose e Cordes) e soprattutto nel polmone del ratto e specialmente del topo. È noto con una certa frequenza (2,7 % secondo le ricerche di Slye, Holmes e Weells) in questo animale si sviluppino tumori spontanei nel polmone indipendentemente da qualunque trattamento; ma tale percentuale appare di gran lunga aumentata se si considerano le osservazioni fatte su topi catramati: Bonne e Stael li trovarono in 5 su 7 topi trattati come con catrame, e Lynch, Murphy e Sturm poterono constatare una percentuale del 63 %. Puccinelli ha osservato, usando estratto etereo di catrame per applicazione cutanea, che nei topi sottospoti al trattamento compaiono in proporzione molto maggiore e in età più giovane che nei controlli formazioni neoplastiche adeno-papillomatose per un' influenza, egli dice, che il catrame eserciterebbe sulle condizioni generali, facilitando ed accelerando il loro sviluppo.

Per di più ha ottenuto lo sviluppo — a distanza dalla zona catramata e a sede extrapolmonare — di due tumori: un papilloma del labbro nel topo e un papilloma gastrico in un ratto.

Lo spiccato potere oncogeno del catrame è stato studiato anche nei confronti dei tumori da innesto.

Polettini per il primo dimostrò che il pretrattamento con catrame favorisce l' attecchimento di trapianti di cancro da catrame: e che l' azione sua si manifesta anche inducendo un risveglio proliferativo in quelli innesti che da oltre sei mesi erano rimasti latenti.

Questi interessanti reperti del Polettini non furono confermati da Sachs e Takenomata che avevano usato il carcinoma tipo Ehrlich, mentre Maisin, e Maisin e Murphj trapiantando cancro da catrame e cancro spontaneo osservarono che la refrattarietà all' innesto, in precedenza accertata, di un lotto di animali veniva vinta col preventivo trattamento con catrame.

Parodi ha condotte in questo senso due serie di esperienze con esito favorevole la prima, negativo la seconda.

Giuffrida non crede all' azione oncogena generale del catrame perchè sottoponendo al trattamento i topi dopo che erano stati innestati non rilevò nessuna differenza fra essi e quelli normali, ma alle sue esperienze è già stato giustamente obiettato che la catramatura successiva all' innesto probabilmente non ha avuto tempo di apportare quelle modificazioni profonde, se pur sconosciute, atte ad influire sull' innesto medesimo.

Bisceglie usando un adenocarcinoma del topo che dà in condizioni

normali una positività di attecchimento del 100 % osservò che con un piccolo numero di catramature non si aveva modificazione alcuna nè nei confronti del periodo di latenza, nè nello sviluppo dell' innesto, mentre prolungando il trattamento con catrame fino all' inizio delle prime proliferazioni nella zona catramata assistè ad una diminuzione della recettività che si palesava con un più lungo periodo di latenza e con un più lento accrescimento della massa neoplastica.

Puccinelli adoperando un sarcoma da catrame ed un endotelioma spontaneo del topo riferisce che gli innesti si sviluppavano più facilmente se i topi avevano subito un trattamento preventivo con catrame anche se esso aveva provocato un cancro cutaneo; e con successive ricerche condotte sui ratti ai quali innestava poltiglia embrionale omologa ha ottenuto nei catramati una persistenza maggiore degli embriomi ed in un caso lo sviluppo dall' innesto di un epitelioma che aveva assunto un accrescimento invasivo per quanto limitato ai tessuti dell' embrioma stesso.

* * *

Una volta acquisito, per molteplici ricerche fondamentalmente concordanti, che il catrame possiede più di ogni altra sostanza (arsenico, indolo ecc.) spiccata azione oncogena che si svolge sopratutto attraverso modificazioni generali dell' organismo, ho creduto fosse non privo di interesse studiare l' influenza che sull' innesto neoplastico eterologo poteva esercitare un preliminare trattamento con catrame: e questo tanto più in quanto fino ad oggi nessuno — che io mi sappia — ha applicato tale tecnica agli innesti di tumore eterogeneo.

Tecnica, animali e materiale da esperimento.

Quali animali da esperimento ho prescelto i topini bianchi come quelli nei quali l' azione generale del catrame, atta ad indurre la disposizione oncogena, si è dimostrata costante e provocabile in un periodo di tempo ben noto entro certi limiti.

Gli animali provenivano tutti dallo stesso allevamento ed erano stati scelti fra quelli più giovani ed in modo che non esistessero fra loro differenze di peso apprezzabili.

Durante tutto il periodo dell' esperimento gli animali trattati, come quelli che dovevano servire di controllo, ricevettero un' alimentazione varia ma perfettamente identica.

Le catramature sono state alternativamente eseguite su punti volta a volta diversi della cute (sacrn, ouca, parti laterali del torace) e questo per non determinare, ripetendole sempre nella stessa zona, l' insorgenza di verruche o di cancri cutanei.

Infatti per quanto PUCCINELLI abbia potuto mettere in evidenza un' azione nettamente favorevole del catrame sugli innesti di tumori e sulla comparsa di neoplasie a distanza della zona catramata (polmone) anche in quelli animali nei quali il trattamento aveva provocato un cancro della pelle, POLETTINI non esclude che la presenza di neoformazioni nella zona cutanea — analogamente a quanto è stato osservato in patologia umana nei riguardi dello sviluppo di più neoplasie nello stesso individuo — possa in qualche modo impedire lo sviluppo di tumori in altra sede; e BISCEGLIE mette in rapporto la diminuitiva recettività dei topi catramati per lungo tempo, cioè fino alla comparsa di verruche, verso l'innesto di adenocarcinoma, con uno stato di immunità antineoplastica che sarebbe determinata da sostanze provenienti dalle cellule nei primi stadi della loro trasformazione maligna.

Il trattamento è stato continuato per un periodo di tempo diverso per ogni gruppo di esperienze e sospeso al momento dell' innesto.

Come materiale da trapianto ho usato un sarcoma magnifusocellulare del ratto albino (sarcoma Galliera) che usavo prelevare da ratti giovanissimi, nei quali assume un accrescimento più rapido, quando aveva raggiunto dimensione poco maggiore di una nocciuola; mi assicuravo che fosse esente da ogni alterazione necrobiotica e di esso utilizzavo solo le parti più eccentriche come quelle nelle quali era presumibile che gli elementi possedessero maggiore attività proliferativa.

Poichè più volte ho avuto occasione di constatare che il fattore « dose » influisce notevolmente sulla rapidità di sviluppo ho curato di innestare ad ogni topo quantità perfettamente identiche di sarcoma servendomi, per dosare il materiale, di uno stampino di metallo col quale ottenevo minuscoli cilindretti di tessuto tutti uguali fra loro e che, operando asetticamente, iniettavo sotto la cute dei topi nella regione lombare dopo avergli ridotti in poltiglia.

Si potrebbe obiettare, per quanto riguarda il materiale da trapianto da me usato, che il sarcoma non sia il più adatto per studiare e porre in rilievo eventuali modificazioni di recettività all' innesto eterologo in quanto non è proprio il tumore che più frequentemente è stato ottenuto col catrame, mentre d' altra parte le ricerche sui rapporti fra catrame e innesti hanno dimostrato favorevoli modificazioni della recetti-

vità degli animali quasi esclusivamente verso tumori di natura epiteliale: a questa possibile obiezione credo si possano ragionevolmente opporre diversi dati.

Se è indubbio che il catrame mostra di esplicare un' azione oncogena di gran lunga più frequente sui tessuti epiteliali e specialmente sull' epitelio malpighiano non è men vero che in letteratura sono riportati numerosi casi di vero sarcoma da catrame senza includere fra questi i reperti di BANG e FIBIGER, di APPELMANNS, di ROUSSY e LERCU (nel topo), di ITCHIKAWA, di YAMAGIWA, di SUZUKI e MARAYAMA, di GUERIN e BONCIU (nel coniglio) nei quali la struttura era mista (carcinosarcomi).

Tali le osservazioni di TSUTSUI, DEELMANN, FIBIGER, BANG, BIERICH, BRANCATI, POLETTINI sul topo; tale il reperto di KOZANA, GJIMALOWSKI e YOURAVLEV che in due su tre ratti osservarono l'insorgenza di due tumori a struttura di sarcoma a cellule polimorfe nella zona di catramatura due mesi dopo l' inizio del trattamento e poterono conservare il ceppo attraverso trapianti eseguiti in numerose (17) serie di animali; tale il sarcoma fuso — cellulare descritto da PUCCINELLI, sarcoma che dimostrò un più rigoglioso e facile sviluppo nei trapianti eseguiti su animali precedentemente sottoposti a catramatura: fatto questo di indubbia importanza per accertare che anche il tumore connettivale non si sottrae all' influenza della modificazione dello stato generale che il catrame provoca e che si manifesta con una diminuita resistenza dell' ospite indice della disposizione oncogena che si è venuta istituendo.

Dopo l' innesto gli animali sono stati posti in piccole gabbie e contraddistinti da particolari segni di riconoscimento e successivamente seguiti con osservazioni giornaliere per rilevare fin dall' inizio l' eventuale attecchimento del sarcoma: queste osservazioni sono state completate anche da esami istologici eseguiti a intervalli di tempo diversi.

Esperimenti personali.

GRUPPO I.°

Il giorno 9-III-1931 furono iniziate le pennellature cutanee bisettimanali in un lotto di 20 topini e continuate fino al giorno 23-V-1931 (22 catramature). In tal giorno gli animali sopravvissuti erano ridotti a 9. Il 25-V-1931 fu ad essi e ad altri 9 topi normali (controlli) innestato con la tecnica descritta il sarcoma del ratto.

A distanza di otto giorni dall' innesto in quasi tutti gli animali —

controlli e catramati — si palpava un nodulino miliariforme nel punto di inoculazione: tale nodulino presentò — per la maggior parte degli animali — un progressivo accrescimento per vero molto lento e stentato e che raggiunse il massimo del suo volume fra il 12° e il 16° giorno per poi a poco a poco regredire fino alla completa scomparsa, che avvenne al più tardi fra il 31° e il 35° giorno. Nella fig. 1 sono riportati i grafici che si riferiscono a questo primo gruppo di esperimenti, il quale non ha permesso di rilevare qualche apprezzabile differenza fra animali catramati e controlli nè per quello che riguarda il numero di innesti positivi, nè per quanto concerne il periodo di latenza e la sopravvivenza del tumore.

Mi pare quindi di poter affermare che dopo un trattamento di due mesi e mezzo il catrame non ha modificato nè in pro nè in contro la recettività degli animali verso il tumore eterologo che è costantemente andato incontro al riassorbimento.

GRUPPO II.°

Un secondo lotto di 22 topini fu posto sotto esperimento il 6-IV-1931 e l'innesto venne praticato il 10-8-1931 quando gli animali avevano già ricevute 36 catramature nello spazio di 125 giorni.

I sopravvissuti in tale epoca erano 11 e 11 furono pure gli animali impiegati come controlli.

Dopo 8 giorni in 7 topi del lotto catramati e in 8 del lotto controllo si cominciò a palpare un piccolo nodulo neoplastico: la successiva osservazione non fece rilevare alcuna diversità di qualche valore nell'accrescimento dell'innesto fra i due gruppi (fig. 2). Negli altri 4, e rispettivamente 3 animali non si riuscì mai a mettere in evidenza noduli neoplastici.

A distanza di tempo varia ho provveduto ad uccidere due coppie di topi (uno catramato e uno controllo) per potere completare le osservazioni anche con l'indagine istologica.

Negli animali utilizzati con questo scopo usavo mettere in evidenza il punto di innesto e prelevavo il piccolo nodulo neoplastico con i tessuti viciniori: sempre ho potuto osservare che questi — come gli strati connettivali che ricoprivano la masserella di tumore — erano fortemente vascolarizzati ed i vasi fortemente iniettati.

Nella prima coppia di animali sacrificata a 10 giorni di distanza dall'innesto le alterazioni regressive della masserella neoplastica sono specialmente rappresentate da processi necrobiotici limitati alle parti cen-

Innesto sotto cutaneo di tumore il 25-V-1931	Lotto topi pretrattati con catrame (pennellature cutanee bisettimanali dal 9-III al 23-V-1931.									Lotto topi controllo								
	Topo n° 1	Topo n° 2	Topo n° 3	Topo n° 4	Topo n° 5	Topo n° 6	Topo n° 7	Topo n° 8	Topo n° 9	Topo n° 1	Topo n° 2	Topo n° 3	Topo n° 4	Topo n° 5	Topo n° 6	Topo n° 7	Topo n° 8	Topo n° 9
Dopo 8 giorni	—	•	•	•	•	—	•	—	•	•	•	•	—	•	•	•	—	•
Dopo 10 giorni	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•(?)	•	•	•	•	•
Dopo 12 giorni	•	•	•	•	•	•	•	—	•	•	•	—	—	•	•	•	•	•
Dopo 15 giorni	—	•	•	•	•	•	•		•	•	•			•	•	•	•	•
Dopo 18 giorni		•	•	•	•	—	•		+	•	•			•	•	•	—	—
Dopo 21 giorni		•	—	•	—		•		—	•	•			—	•	•		
Dopo 25 giorni		•		—			•			•	—				•	•		
Dopo 28 giorni		•					—			•					—	•		
Dopo 31 giorni		•								—						•		
Dopo 35 giorni		—														•		
Dopo 40 giorni																		

Fig. 1

	Lotto topi pretrattati con catrame (pennellature cutanee bisettimanali) – dal 6-VI – al 8-VIII-1931							Lotto topi controllo							
Innesto sottocutaneo di tumore il 10-VIII-1931	Topo n. 1.	Topo n. 2.	Topo n. 3.	Topo n. 4.	Topo n. 5.	Topo n. 6.	Topo n. 7.	Topo n. 1.	Topo n. 2.	Topo n. 3.	Topo n. 4.	Topo n. 5.	Topo n. 6.	Topo n. 7.	Topo n. 8.
Dopo 8 giorni	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Dopo 10 giorni	●	●	● Ucciso per l'esame istologico	●	●	●	●	●	● Ucciso per l'esame istologico	●	●	●	●	●	●
Dopo 12 giorni	●			●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●
Dopo 15 giorni	●	● Ucciso per l'esame istologico		●	●	●	●	—		● Ucciso per l'esame istologico	●	●	●	●	—
Dopo 18 giorni	—			●	●	●	—				●	●		●	
Dopo 21 giorni	—			●	●	●	—				●	●		●	
Dopo 25 giorni	—			●	—	—	—				●	●		●	
Dopo 28 giorni				—							—	●		—	
Dopo 30 giorni												●			

Fig. 2

Inn. sottocut. di tumore il 17-III-1932	Lotto topi pretrattati con catrame (pennellature cutanee bisettimanali) dal 5-X-1931 al 14-III-1932							Lotto topi controllo						
	Topo N. 1	Topo N. 2	Topo N. 3	Topo N. 4	Topo N. 5	Topo N. 6	Topo N. 7	Topo N. 1	Topo N. 2	Topo N. 3	Topo N. 4	Topo N. 5	Topo N. 6	Topo N. 7
Dopo 8 giorni	—	●	●	●	—	●	●	●	●	●	—	—	●	—
Dopo 10 giorni	—	●	●	●	—	●	●	●	●	●●	●	—	●	—
Dopo 12 giorni	—	●	●	●	—	●	●	●	●	●●	●	—	●	—
Dopo 15 giorni	—	●	●	●	—	●	●	●	—	●●	●	—	●	
Dopo 18 giorni	—	●	●	●	—	●	●	●	—	●●	●	—	●	
Dopo 21 giorni	—	—	—	●	—	—	●	—	—	●	●	—	●	
Dopo 25 giorni	—	—	—	●	—	—	●	—	—	●	●		—	
Dopo 28 giorni	—	—	—	—	—	—	—	—	—	●	—	—	—	
Dopo 30 giorni	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Fig. 3

trali e che si appalesano con intensa ipercromatosi dei nuclei, con fatti di carioressi e di picnosi, con la comparsa di piccole aree intensamente eosinofile nelle quali è irriconoscibile la preesistente struttura del tessuto: alla periferia invece questo è ancora conservato perfettamente e intorno ad esso esiste una zona di reazione connettivale e linfocitaria che si accompagna a proliferazione vasale e ad iperemia intensa.

Nella seconda coppia di animali — sacrificata 15 giorni dopo l'innesto — le alterazioni sono fondamentalmente identiche, se pur diverse per grado: la necrosi tumorale è molto più estesa, più avanzata e il materiale necrotico è in parte invaso dal tessuto di reazione in funzione di assorbimento.

Tali note sono in egual grado presenti nei diversi animali cosicchè nè qualitativamente nè quantitativamente è possibile rilevare qualche differenza di comportamento del tessuto neoplastico innestato e della reazione dell'ospite fra animali catramati e controlli.

GRUPPO III.°

Immaginando che un più prolungato trattamento preparatorio potesse più facilmente indurre condizioni favorevoli allo sviluppo del materiale neoplastico eterogeneo ho condotto questo terzo gruppo di esperienze. Avevo già constatato come la mortalità dei topolini in seguito alle catramature fosse molto marcata anche con trattamenti relativamente poco prolungati, espressione questa di una particolare sensibilità all'azione tossica del catrame degli animali del mio allevamento e perciò ho posto questa volta sotto esperimento un lotto di 38 topi i quali dal 5-X-1931 al 14-III 1932, cioè in 161 giorni, ricevettero 46 catramature.

La mortalità fu questa volta ancora superiore perchè alla fine del trattamento gli animali superstiti erano appena 9; ma poichè di questi solo 7 apparivano in buone condizioni generali, i due topi cachettici ho preferito non includerli negli esperimenti per non essere trascinato ad apprezzamenti erronei ben sapendo come il decadimento organico in — qualsiasi modo ottenuto — possa interferire lo sviluppo dei tumori innestati.

Il giorno 17-III ai 7 topolini catramati e ad altri 7 di ugual peso presi dall'allevamento si praticò l'innesto con il solito procedimento.

I risultati ottenuti sono chiaramente visibili nella fig. 3 e dimostrano come anche prolungando notevolmente il trattamento preventivo non si modifichi nel topo la resistenza all'innesto neoplastico di sarcoma del ratto.

* * *

Confrontando fra loro i resultati ottenuti nei diversi gruppi di animali si è portati a concludere negativamente nei riguardi di un'azione favorente del trattamento con catrame verso l'innesto di tumore eterologo.

Nè è da pensare che tale negatività di reperti possa essere messa in rapporto col fatto che le catramature non avessero determinato nei topi quelle modificazioni dello stato generale che si sono dimostrate — in molte esperienze da altri autori eseguite — capaci di favorire l'accrescimento neoplastico: perchè se è vero che il trattamento nei primi due gruppi non fu molto prolungato è altrettanto vero che diversi ricercatori hanno potuto dimostrare l'azione oncogena generale del catrame anche con trattamenti di durata di gran lunga inferiore: PARODI con 5 catramature in 11 giorni; POLETTINI con 11-12 catramature in un mese; PUCCINELLI con 12 catramature in 40 giorni, ecc.

A questi elementi di presunzione, che già però permetterebbero di stabilire con sufficiente certezza che la disposizione oncogena negli animali catramati doveva essere presente al momento dell'innesto, si aggiunge il fatto che un diverso lotto di topi — che per altre ricerche avevano ricevuto un numero di catramature, ripetute però sempre nella stessa zona cutanea, uguale a quello del terzo gruppo — mostravano quasi tutti, quando a questi fu praticato l'innesto, delle belle verruche nella zona trattata.

Dovendo necessariamente ammettere quindi che il catrame avesse indotto quelle modificazioni dello stato generale che sono capaci di favorire l'accrescimento di tumori da innesto omologhi e constatando d'altra parte che il sarcoma del ratto non ha mostrato differenze di attecchimento e di sopravvivenza fra topi controlli e topi catramati, mi sembra ragionevole supporre che di diversa natura possano essere i fattori che si oppongono all'accrescimento neoplastico omologo ed eterologo: gli uni influenzabili dal catrame, gli altri no.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Pisa
diretto dal Prof. A. Cesaris Demel

BIBLIOGRAFIA

ALBERT — Compt. Rend. Soc. de Biol., 1928.
BANG — Bull. Assoc. franc. pour l'ètude du Cancer, 1928.
BISCEGLIE — Virch. Arch., 1928.
BRÜDA — Klin. Wochenschr. 1928; Zeitschr. f. Krebsforsch. 1928; Wiener Klin. Wochenschr. 1929.
DE GAETANI — Tumori, 1930.
FISCHER - WASELS — cit. da POLLETTINI.
GHEORGHIU — Compt. Rend. Soc. de Biol. 1925.
GIUFFRIDA — Bollett. Soc. Ital. di Biol. Sper., 1928.
HARDE — Compt. Rend. Soc. de Biol., 1928.
KOZANA, GJIMALOWSKJ e YOURAVLEV. — refer. in Index Anal. Cancer. 1932.
KREYBERG — Brith. Journ. of exper. Pathol. 1927.
MAISIN — refer. in Presse Medic., 1928.
MAISIN e MASSE — Compt. Rend. Soc. de Biol. 1929.
MIWA — cit. da DE GAETANI.
MURPHY — Journ. of Exper. Med. 1914.
MURPHY e STURM — Journ. of Exper. Med. 1923.
MURPHY, NAKAHARA e STURM — Journ. of Exper. Med. 1921.
MURPHY, MAISIN e STURM — Journ. of Exper. Med. 1923.
PARODI — Pathologica, 1923.
PESCATORI — Lo Sperimentale, 1929.
POLETTINI — Pathologica, 1923, n° 352; 1925, n° 387; 1926, n° 415; 1927, n° 424, Tumori, 1929.
PUCCINELLI — Pathologica, 1929, n.i 453-458; 1930, n.i 460 e 465.
ROSKIN — Zeitschr. f. Krebsforsch., 1927.
SACHS e TAKENOMATA — Deutsch. Mediz. Wochenschr., 1923.
SHIRAI — The Jap. Medic. World, 1921.
TRUFFI — La Riforma Medica, 1924.